

美原 希美

論文内容の要旨

本研究では、ヒト krüppel-like factor 5 (KLF5) の基本的発現をコントロールする遺伝子プロモーター必要最小領域 (minimal essential region、MER) と転写因子による発現制御機構について検討し、以下の結果を得た。

- 1) 口腔癌細胞株 (4 種) と他の細胞株 (5 種) において、KLF5 レポーター遺伝子の MER は転写開始点下流の 186 bps (+145~+330) に存在した。
- 2) レポーター遺伝子の発現は、MER にある 6 か所の転写因子結合配列 (GC ボックス) のうち、1 か所の GC ボックス (GC1 ; +160~+174) の塩基配列変異により有意に減少した。
- 3) GC ボックス結合転写因子 [specificity protein (Sp) ファミリー] である Sp1 と Sp3 のうち、Sp3 が口腔癌細胞・組織において内在性 KLF5 に類似した発現と局在を示した。
- 4) 抗 Sp1 抗体に比較し、MER は抗 Sp3 抗体で顕著に免疫沈降された。
- 5) 抗 Sp3 抗体による MER の免疫沈降は、GC1 塩基配列の変異により著しく阻害された。
- 6) レポーター遺伝子と内在性 KLF5 の発現は、Sp ファミリーと遺伝子プロモーターとの結合を阻害する mithramycin A、および Sp3 に対する short interfering RNA で有意に低下した。

論文審査の要旨

KLF5 は上皮細胞の増殖と分化のバランスを制御する転写因子であり、その発現異常は口腔癌の進行に密接な関連をもつ。本研究では、ヒト KLF5 遺伝子の MER と結合転写因子の同定と機能について分子生物学的に解析している。KLF5 遺伝子の MER は転写開始点下流の 186 bp 領域に存在し、GC ボックスと Sp3 との結合が遺伝子発現に重要な役割を果たすことを示唆している。

以上は、歯学に寄与するところが大きく、博士 (歯学) の学位に値するものと審査する。

主 査 中原 貴
副 査 高橋 幸裕
副 査 添野 雄一

最終試験の結果の要旨

美原 希美に対する最終試験は、主査 中原貴 教授、副査 高橋幸裕 教授、副査 添野雄一 教授によって、主論文を中心とする諸事項について口頭試問が行われ、優秀な成績で合格した。